

# Модел на белодробна вентилация

---

Доклад за курса във ФМИ "Въведение в изчислителната биология", доц. П. Рашков (ИМИ-БАН), 2018-2019г

Беатрис Бонева

## Цели на проекта

1. Моделиране на физиологичния контрол върху количеството въглероден двуокис в кръвта
2. Изследване на равновесни точки
  - Как тялото стабилизира нивото на  $CO_2$ ?
  - Възможни ли колебания? Кога и от какво възникват?
3. Можем ли да обясним количествено и качествено някои патологични дихателни процеси?

Известно е, че в кръвта се натрупва въглероден двуокис ( $CO_2$ ) като продукт от нормалния метаболизъм на организма. Иначе казано, **въглеродния двуокис се образува от клетките като вторичен продукт:**

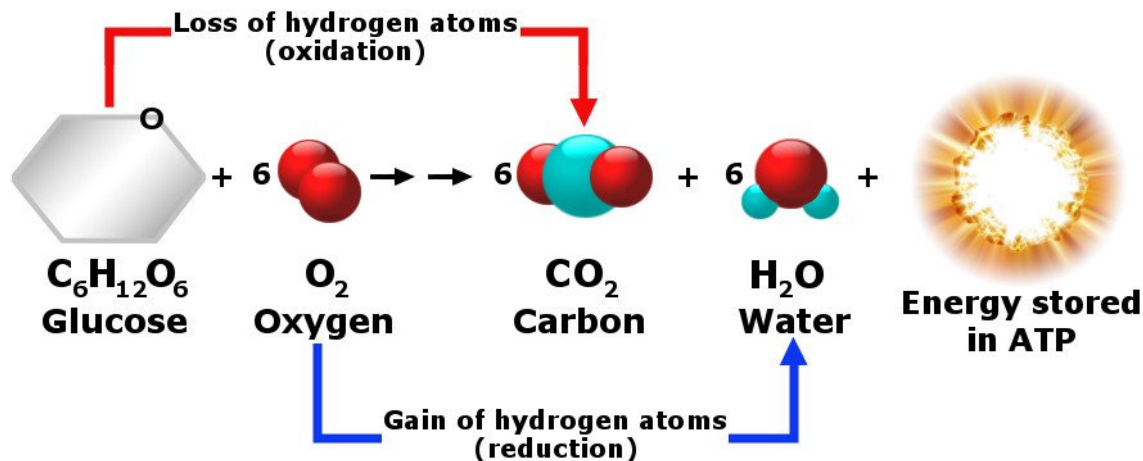


Image Source (<https://www.scienceabc.com/humans/why-does-the-human-body-release-carbon-dioxide.html>)

За контролиране нивата на  $CO_2$  се грижат **хеморецепторите** в мозъчния ствол:

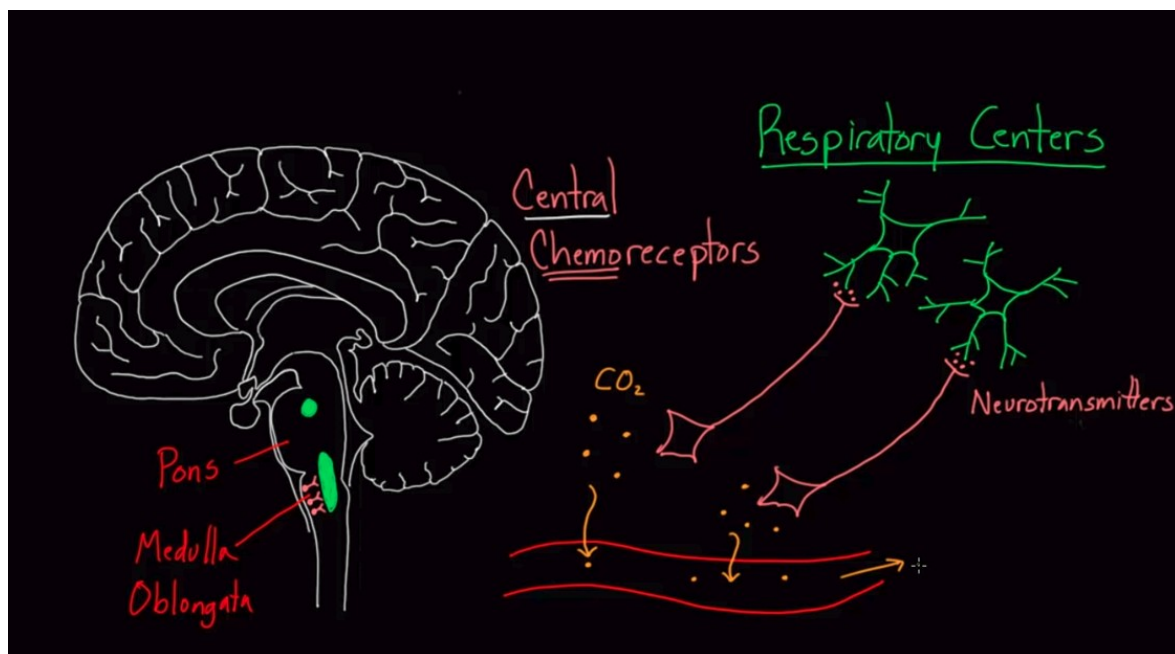


Image Source (<https://www.youtube.com/watch?v=IVacrVMmJX8>)

**Мостът (pons)** представлява базално издута част на мозъчния ствол, която се разполага под средния мозък, над гръбначния и пред малкия мозък. Тази част от мозъчния ствол се нарича още и мост на Варолий (pons Varolii) - по името на италианския анатом и хирург Costanzo Varolio

(1543-75). Мостът има функционална връзка с малкия мозък и включва нервни пътища, които предават импулси от крайномозъчната кора до малкия и гръбначния мозък, и такива, които носят сетивни сигнали към таламуса.

**Продълговатият мозък (medulla oblongata)**, е част от мозъчния ствол на главния мозък и се разполага най-ниско в черепната кухина - отпред и частично под малкия мозък. Надолу се продължава в гръбначния мозък, с който имат сходно устройство и функции. За граница между продълговатия и гръбначния мозък се приема областта, от която излиза първия гръбначномозъчен нерв, а за граница с надлежащия мост (pons) отпред служи дълбока напречна бразда - sulcus bulbopontinus, от която изхождат 6-ти, 7-ми и 8-ми черепномозъчни нерви, а отзад - striae medullares.

Функцията на продълговатия мозък е свързана с регулация на редица вегетативни (автономни) процеси като сърдечна дейност, дишане, кръвно налягане. В него са разположени вегетативни центрове, които представляват интегрална част на рефлексите като кихане, кашляне, повръщане и бозаене.

Източник - <https://medpedia.framar.bg/>  
(<https://medpedia.framar.bg/>).

При високи нива на  $CO_2$  в кръвоносния съд, хеморецепторите не могат да отделят произведения въглероден двуокис в кръвта и той се натрупва около тях. Те реагират на повишените нива на  $CO_2$  като изпращат сигнал по невротрансмитерите към дихателните центрове и по този начин скоростта на дишане се контролира физиологично.

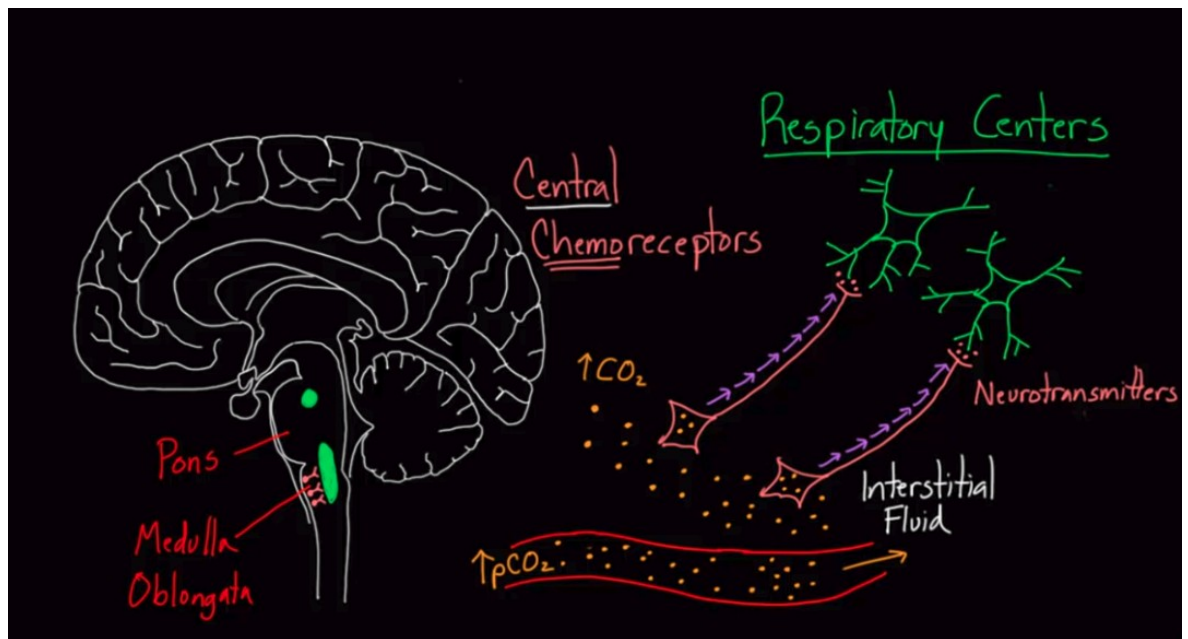


Image Source (<https://www.youtube.com/watch?v=IVacrVMmJX8>)

Допускаме, че  $CO_2$  се произвежда от тялото с константна скорост ( $m$ ) и се елиминира през белите дробове със скорост пропорционална на вентилационния обем ( $V_n$ ).

Изменението в количеството  $CO_2$  ( $C_n$ ) можем да опишем по следния начин:

$$C_{n+1} - C_n = m - \beta V_n \quad (1)$$

Вентилационният обем ( $V_n$ ), който е контролиран от хеморецепторите, е монотонно растяща функция спрямо количеството  $CO_2$  в кръвта в по-ранен момент ( $C_{n-1}$ ), т.е. с нарастването на количеството  $CO_2$ , нараства и вентилационния обем. Нека да вземем линейната функция:

$$V_n = \alpha C_{n-1}, \quad \alpha > 0 \quad (2)$$

Всъщност, това "закъснение" (зависимостта от по-предходен момент) идва от времето, необходимо на кръвта да достигне хеморецепторите.

Ако фиксираме  $C$  и  $V$  така, че изменението в количеството  $CO_2$  ( $C_n$ ) и съответно и във вентилационния обем да е 0 (равновесна точка,  $C_{n+1} = C_n$ ,  $V_{n+1} = V_n$ ), от (1) следва, че:

$$m - \beta \bar{V} = 0 \implies \bar{V} = \frac{m}{\beta}$$

и от (2) намираме равновесната точка и за  $C$ :  $\bar{C} = \frac{m}{\alpha\beta}$ .

Да изследваме равновесната точка за устойчивост:

$$\begin{cases} C_{n+1} = C_n - \beta V_n + m \\ V_n = \alpha C_{n-1} \end{cases} \implies C_{n+1} = C_n - \alpha\beta C_{n-1}$$

- Ако  $m = 0$ , уравнението е хомогенно. Разглеждаме характеристичния му полином:

$$x^2 = x - \alpha\beta$$

$$\text{Той има корени } x_{1;2} = \frac{1 \pm \sqrt{1-4\alpha\beta}}{2}$$

Тогава общото решение на хомогенното уравнение

$$\text{е: } A(n) = C_1 \left( \frac{1 + \sqrt{1-4\alpha\beta}}{2} \right)^n + C_2 \left( \frac{1 - \sqrt{1-4\alpha\beta}}{2} \right)^n,$$

където  $C_1$  и  $C_2$  са константи зависещи от началните условия.

- Ако  $m \neq 0$ , уравнение е нехомогенно. Търсим частно решение от вида  $B(n) = k$ ,  $k - \text{const}$ .  
Вече знаем, че равновесната точка  $\frac{m}{\alpha\beta}$  е решение.

Следователно, общото решение на нехомогенното уравнение е:

$$C_n = A(n) + B(n) = C_1 \left( \frac{1 + \sqrt{1-4\alpha\beta}}{2} \right)^n + C_2 \left( \frac{1 - \sqrt{1-4\alpha\beta}}{2} \right)^n + \frac{m}{\alpha\beta}$$

Разглеждаме модул от собствените стойности  $\left| \frac{1 + \sqrt{1 - 4\alpha\beta}}{2} \right|$  и  $\left| \frac{1 - \sqrt{1 - 4\alpha\beta}}{2} \right|$ .

- Нека  $4\alpha\beta < 1$ .

От  $\sqrt{1 - 4\alpha\beta} < 1 \implies$  и двете собствени стойности са  $< 1$ .

Следователно, равновесните точки  $\bar{C} = \frac{m}{\alpha\beta}$  и  $\bar{V} = \frac{m}{\beta}$  са устойчиви.

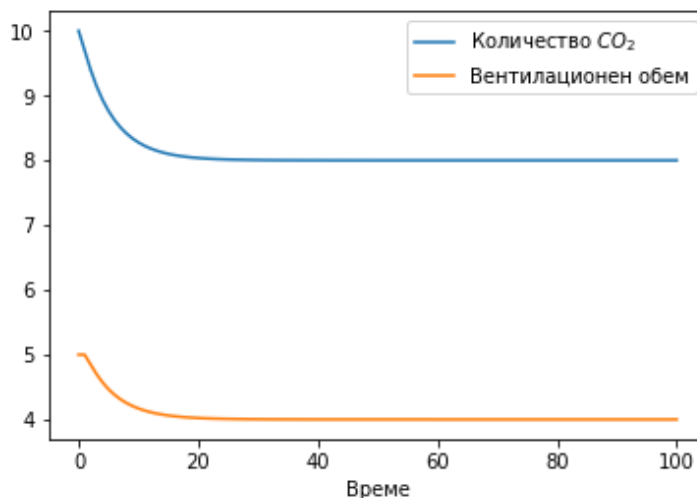
Тоест, нивото на въглероден двуокис и вентилационния обем ще се стабилизират в тези точки независимо от началните условия.

Да видим:

```
In [10]: def linear_model(iterations, alpha=None, beta=None, m=None,
c0=1, v0=1):
    result = [[c0, v0]]
    c_current = c0
    v_current = v0
    for _ in range(iterations):
        v_next = alpha * c_current
        c_next = c_current - beta * v_current + m
        result.append([c_next, v_next])
        c_current = c_next
        v_current = v_next
    return result

def plot_model(result):
    ll = plt.plot(result)
    xl = plt.xlabel('Време')
    plt.legend(ll, ["Количество $CO_2$", "Вентилационен обе
м"])
    plt.show()
```

```
In [12]: plot_model(linear_model(100, alpha=0.5, beta=0.3, m=1.2, c0
=10, v0=5.0))
```

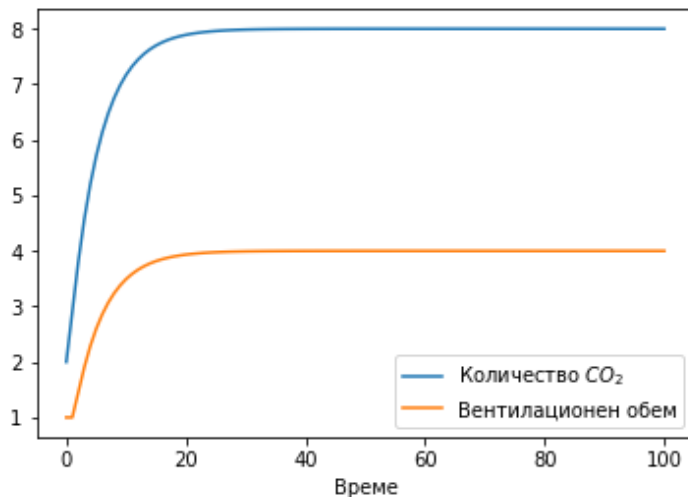


Виждаме, че количеството въглероден двуокис ( $C_n$ ) се

стабилизира в точка  $\frac{m}{\alpha\beta} = \frac{1.2}{0.5 \cdot 0.3} = 8$ , а вентилационният обем в  $\frac{m}{\beta} = \frac{1.2}{0.3} = 4$ .

Дори и да променим стойностите на константите  $C_1$  и  $C_2$ , зависещи от началните условия,  $C_n$  и  $V_n$  отново ще се стабилизират в същите точки:

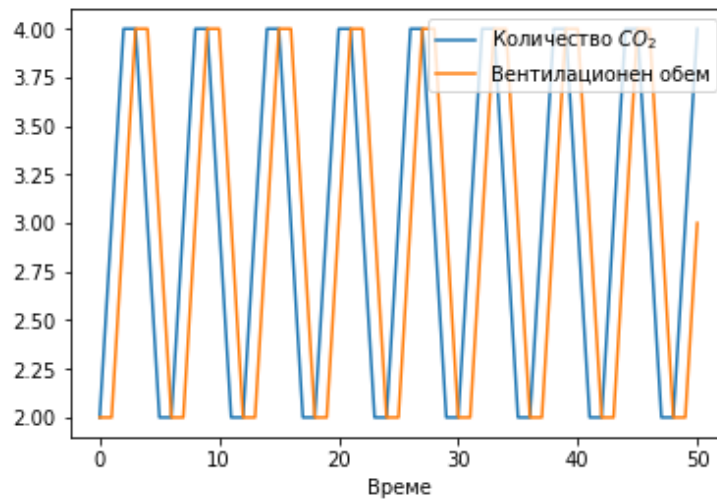
In [14]: `plot_model(linear_model(100, alpha=0.5, beta=0.3, m=1.2, c0=2, v0=1))`



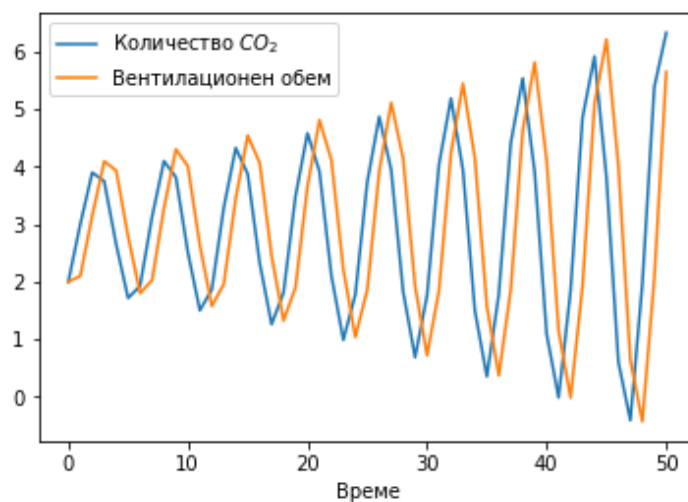
- Нека  $4\alpha\beta > 1$ . Тогава равновесните точки  $\bar{C} = \frac{m}{\alpha\beta}$  и  $\bar{V} = \frac{m}{\beta}$  няма да са устойчиви. За някои стойности в този интервал се наблюдават колебания в количеството въглероден двуокис и вентилационния обем, а за други настъпва хаос.



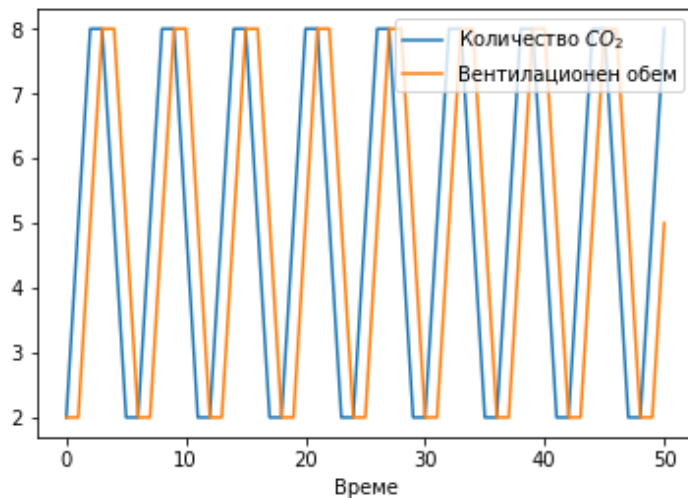
In [42]: `plot_model(linear_model(50, alpha=1, beta=1, m=3, c0=2, v0=2)) #  $\alpha \cdot \beta = 1$`



In [47]: `plot_model(linear_model(50, alpha=1.05, beta=1, m=3, c0=2, v0=2)) #  $\alpha \cdot \beta = 1.05$`



In [43]: `plot_model(linear_model(50, alpha=1, beta=1, m=5, c0=2, v0=2)) #  $\alpha\beta = 1$`



Забелязва се, че при нарастване на  $\alpha\beta$  и на  $m$ , колебанията растат.

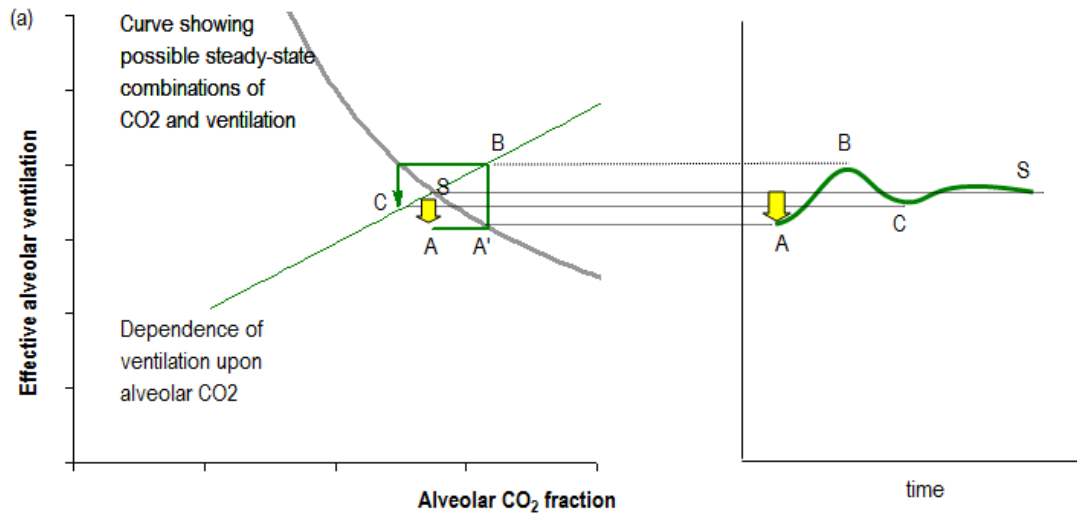
Можем да заключим, че при нарастване на някое от:

- чувствителността на хеморецепторите;
- количеството въглероден двуокис, което тялото произвежда; системата става нестабилна и може да започне да осцилира.

Тези наблюдения могат да обяснят защо при повишено вътречерепно налягане (появя се при инсулти, мозъчни тумори, сърдечна недостатъчност и др.) или хора с надмормено тегло (при които се произвежда повече  $CO_2$ ) се наблюдава неравномерно дишане. Пример за това е патологичното Чейн-Стоксово дишане. Дълбочината на дихателните движения постепенно се увеличава, след което също така плавно намалява. Следва период на апнея и нов цикъл от постепенно задълбочаващи се и след това затихващи дихателни движения:

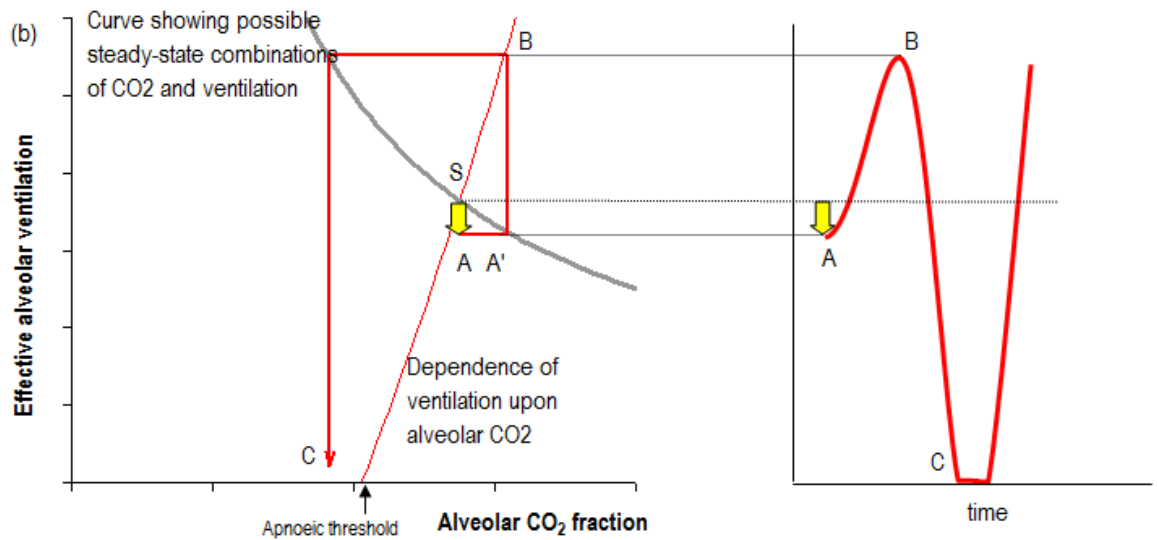


Графично, стабилизирането на системата изглежда така:



Всякакъв малък спад в количеството вентилирано през белите дробове ( $A$ ) води до повишение на количеството  $CO_2$  в кръвта ( $A'$ ), което се засича от хеморецепторите и за да се компенсира, се увеличава вентилационния обем ( $B$ ) над равновесната му точка ( $S$ ) и по този начин количеството  $CO_2$  се връща в равновесната точка. (Така наречената "feedback" система.)

При патологичното дишане, вентилационният обем се увеличава повече от необходимото и образува обратно по посока колебание. Ако вторичното колебание е дори по-голямо от първоначалното, следващото ще е още по-голямо и т.н., докато не се образуват много големи осцилации и докато не стигне критична точка като например вентилационният обем да стане 0. Затова и при Чейн-Стоксово дишане се наблюдава цикличност.



Нека количеството  $CO_2$  вентилирано през белите дробове да зависи и от количеството на  $CO_2$  в сегашния момент, а не само от вентилиционния обем, т.е.

$$L(V_n, C_n) = \beta V_n C_n.$$

Тогава

$$\begin{cases} C_{n+1} = C_n - \beta V_n C_n + m \\ V_{n+1} = \alpha C_n \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} C_{n+1} = C_n - \beta V_n C_n + m \\ V_n = \alpha C_{n-1} \end{cases}$$

Като заместим  $V_n$  в уравнението за  $C_{n+1}$  получаваме едно уравнение за  $C$ :

$$C_{n+1} = C_n - \alpha \beta C_n C_{n-1} + m$$

Търсим равновесна точка, т.е. точка за която

$$C_{i+1} = C_i = \bar{C}, \quad \forall i > i' \Leftrightarrow \bar{C} = f(\bar{C}). \text{ Тогава:}$$

$$f(C) = \bar{C} - \alpha \beta \bar{C}^2 + m$$

$$\bar{C} = f(\bar{C}) \Leftrightarrow \bar{C} = \bar{C} - \alpha \beta \bar{C}^2 + m \Rightarrow \alpha \beta \bar{C}^2 = m \Rightarrow$$

Изследваме равновесната точка за устойчивост. (За да е устойчива равновесната точка, трябва  $|f'(\bar{C})| < 1$ .)

$$|f'(\bar{C})| = |\bar{C} - \alpha\beta\bar{C}^2 + m| \Leftrightarrow |f'(\bar{C})| = |-2\alpha\beta|$$

Следователно, равновесната точка

$$\bar{C} = \sqrt{\frac{m}{\alpha\beta}} \text{ е } \begin{cases} \text{устойчива} & \text{за } \alpha\beta < \frac{1}{2} \\ \text{неустойчива} & \text{за } \alpha\beta > \frac{1}{2} \end{cases}$$

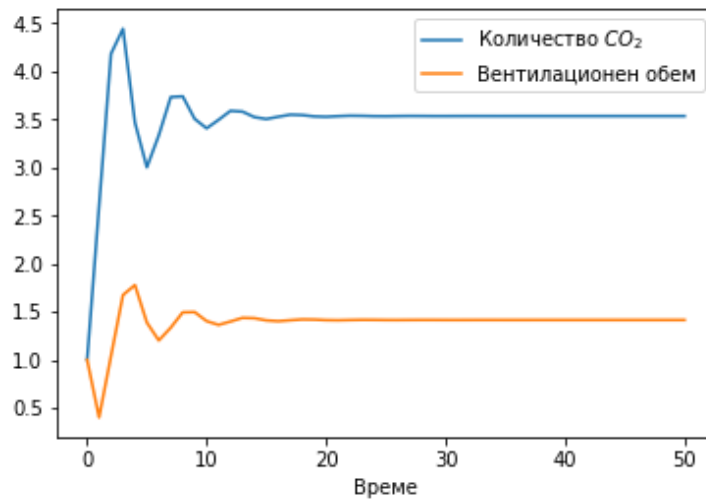
и съответно  $\bar{V} = \alpha\bar{C}$ .

Да изследваме модела при тези условия:

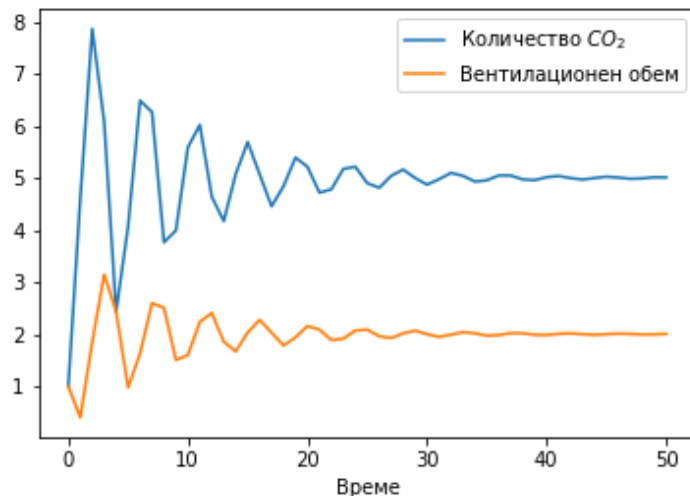
```
In [50]: def nonlinear_model(iterations, alpha=None, beta=None, m=None, c0=1, v0=1):
    result = [[c0, v0]]
    c_current = c0
    v_current = v0
    for _ in range(iterations):
        c_next = c_current - beta * c_current * v_current + m
        v_next = alpha * c_current
        result.append([c_next, v_next])
        c_current = c_next
        v_current = v_next
    return result
```

При  $\alpha\beta < \frac{1}{2}$ :

```
In [54]: plot_model(nonlinear_model(50, alpha=0.4, beta=0.4, m=2, c0=1, v0=1))
```



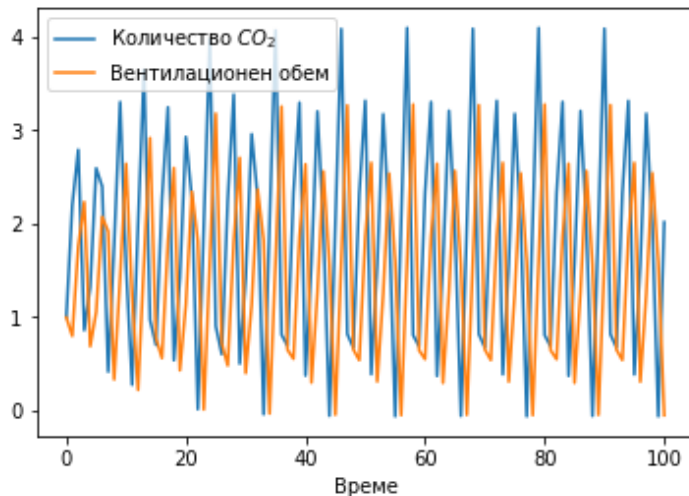
```
In [98]: plot_model(nonlinear_model(50, alpha=0.4, beta=0.4, m=4, c0=1, v0=1))
```



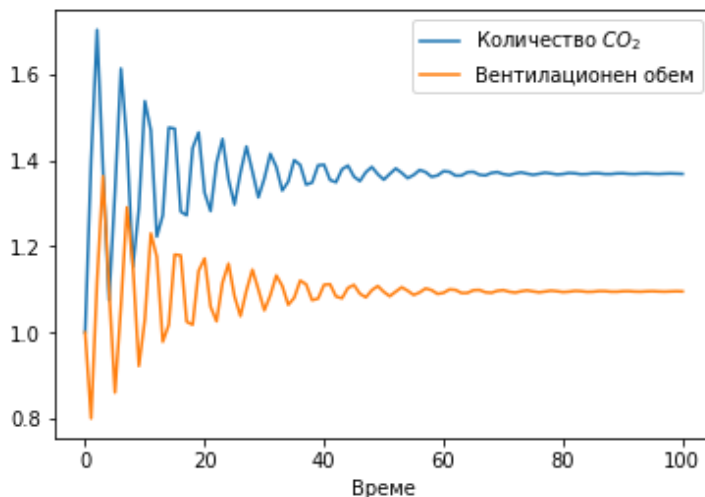
Виждаме, че при по-голямо количество произведен въглероден диоксид от тялото, колебанията в началото са по-големи и системата се стабилизира след повече итерации.

При  $\alpha\beta > \frac{1}{2}$  отново, както при линейната система, възникват колебания:

In [102]: `plot_model(nonlinear_model(100, alpha=0.8, beta=0.8, m=2, c0=1, v0=1))`

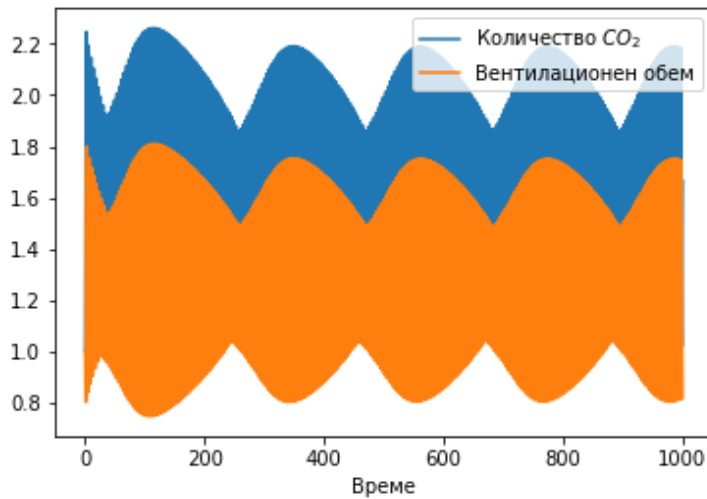


In [85]: `plot_model(nonlinear_model(100, alpha=0.8, beta=0.8, m=1.2, c0=1, v0=1))`

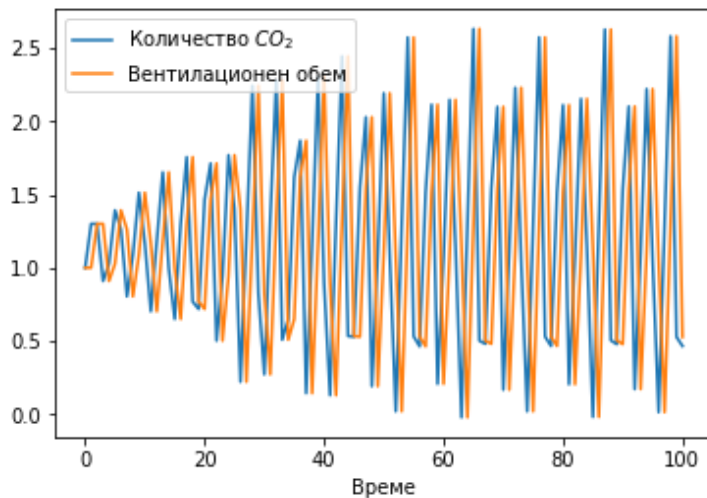


Интересно е, че за достатъчно малки стойности на произведения  $CO_2 (m)$  системата може и да успее да се стабилизира, но при по-големи дори и след голям брой итерации това не се случва:

In [108]: `plot_model(nonlinear_model(1000, alpha=0.8, beta=0.8, m=1.6, c0=1, v0=1))`



In [104]: `plot_model(nonlinear_model(100, alpha=1, beta=1, m=1.3, c0=1, v0=1))`



## Сигмоидна функция за $S(C)$

Maskey и Glass (1977, 1978) разглеждат сигмоидна функция за чувствителността на хеморецепторите,

$$S(C) = \frac{C^l}{K^l + C^l}, \text{ с параметри } l \in \mathbb{N}, K \in \mathbb{R}.$$



Нека  $V_{n+1} = V_{max} S(C_n)$ , където  $V_{max}$  е максималният обем.

За  $L(V_n, C_n)$  запазваме нелинейната зависимост  $L(V_n, C_n) = \beta V_n C_n$ .

Тогава

$$\begin{cases} C_{n+1} = C_n - \beta V_n C_n + m \\ V_{n+1} = V_{max} \frac{C_n^l}{K^l + C_n^l} \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} C_{n+1} = C_n - \beta V_n C_n + m \\ V_n = V_{max} \frac{C_{n-1}^l}{K^l + C_{n-1}^l} \end{cases}$$

Като заместим  $V_n$  в уравнението за  $C_{n+1}$  получаваме едно уравнение за  $C$ :

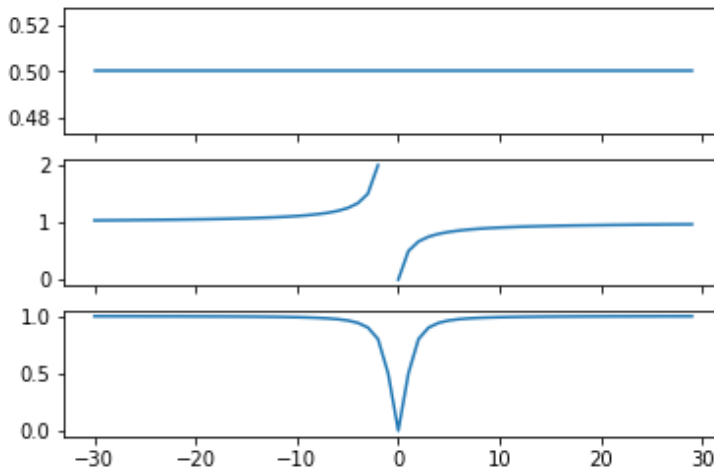
$$C_{n+1} = C_n - \beta C_n V_{max} \frac{C_{n-1}^l}{K^l + C_{n-1}^l} + m$$

Да разгледаме функцията  $S(C) = \frac{C^l}{K^l + C^l}$ .

$l$  се нарича *параметър на кооперативност*, т.е. при  $l > 1$  свързването на единична молекула към хеморецептора повишава вероятността за допълнително свързване.

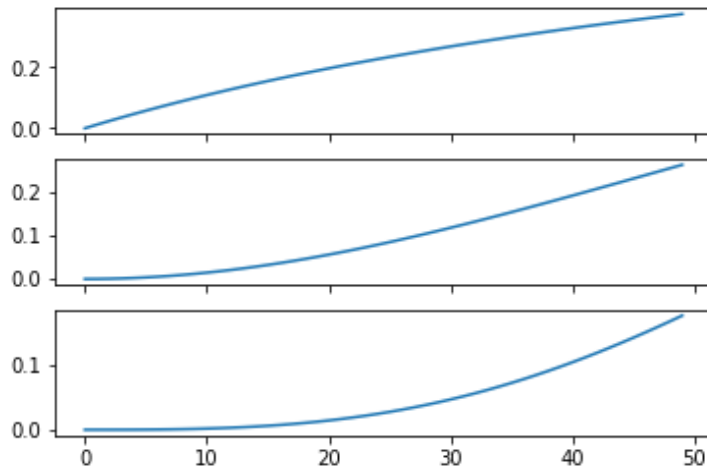
```
In [148]: C = np.arange(-30, 30)
f, (ax1, ax2, ax3) = plt.subplots(3, 1, sharex=True)
ax1.plot(C, s(C, K=1, l=0)); ax2.plot(C, s(C, K=1, l=1)); ax3
.plot(C, s(C, K=1, l=2)); plt.show()
```

/usr/local/lib/python3.5/dist-packages/ipykernel\_launcher.py:2: RuntimeWarning: divide by zero encountered in true\_divide



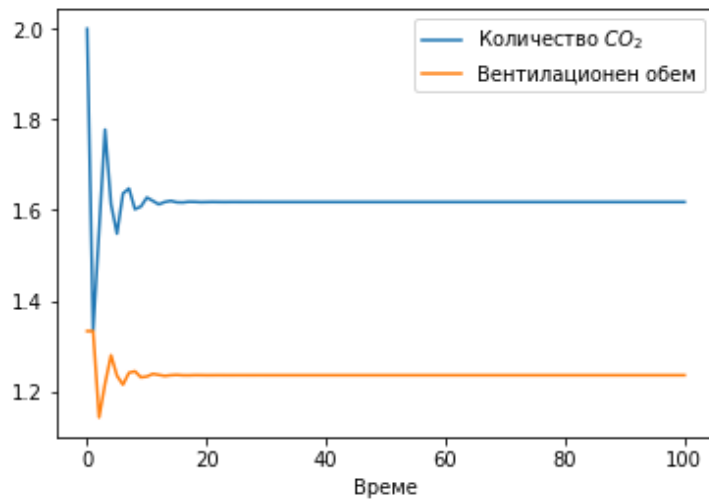
Функцията е прекъсната в  $-K$ , но ние се интересуваме от стойности по-големи от 0 за  $C$ .

```
In [149]: C = np.arange(0, 50)
f, (ax1, ax2, ax3) = plt.subplots(3, 1, sharex=True)
ax1.plot(C, s(C, K=82, l=1)); ax2.plot(C, s(C, K=82, l=2)); a
ax3.plot(C, s(C, K=82, l=3)); plt.show()
```

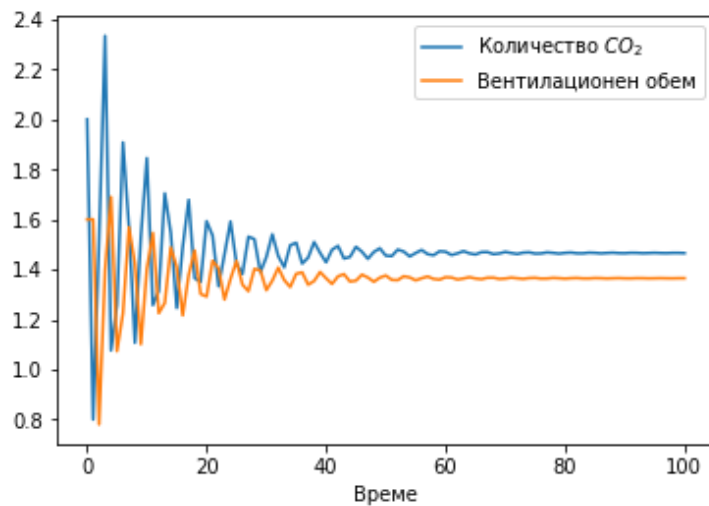


```
In [116]: def model(iterations, K=None, l=None, beta=None, m=None, v_
max=None, c0=None):
    c_current = c0
    v_current = v_max * s(c_current, K=K, l=l)
    result = [[c_current, v_current]]
    for _ in range(iterations):
        v_next = v_max * s(c_current, K=K, l=l)
        c_next = c_current - beta * c_current * v_current +
m
        result.append([c_next, v_next])
        c_current = c_next
        v_current = v_next
    return result
```

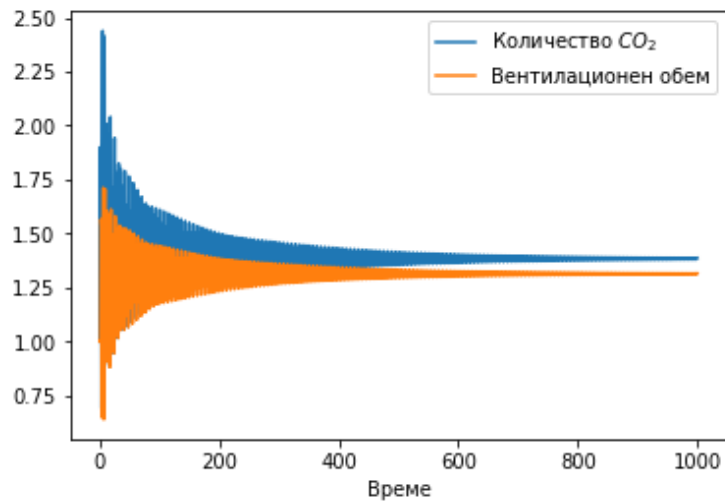
```
In [117]: plot_model(model(100, K=1, l=1, beta=1, m=2, v_max=2, c0=2  
)
```



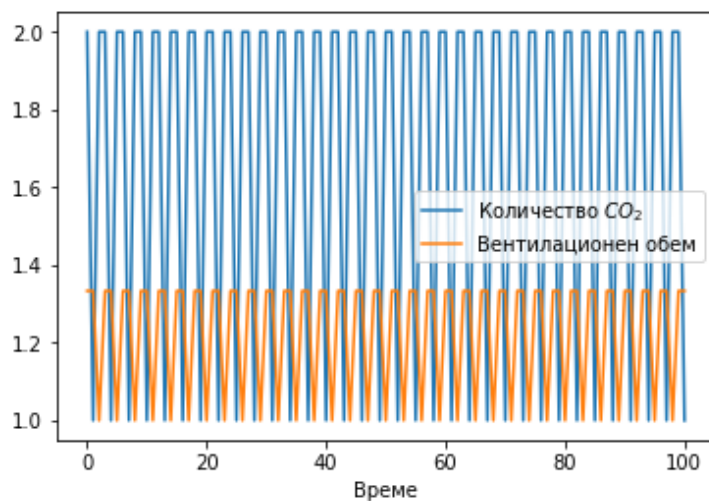
```
In [131]: plot_model(model(100, K=1, l=2, beta=1, m=2, v_max=2, c0=2  
)
```



In [138]: `plot_model(model(1000, K=1, l=2, beta=1.1, m=2, v_max=2, c0=1))`



In [124]: `plot_model(model(100, K=1, l=1, beta=1.5, m=3, v_max=2, c0=2))`



## Използвана литература

### Научни статии

- M.C. Mackey, L. Glass (1977). Oscillation and chaos in physiological control systems, Science 197: 287-289.
- L. Glass, M.C. Mackey (1978). Pathological conditions resulting from instabilities in physiological control systems, Ann. NY Acad. Sci. 316: 214-235.
- M.C. Mackey, J. Milton (1987). Dynamical diseases, Ann. NY Acad. Sci. 504: 16-32.

## **Други източници**

- Лекционни материали към курса във ФМИ "Въведение в изчислителната биология", доц. П. Рашков (ИМИ-БАН), 2018-2019г
- [https://en.wikipedia.org/wiki/Cheyne%E2%80%93Stokes\\_respiration](https://en.wikipedia.org/wiki/Cheyne%E2%80%93Stokes_respiration) ([https://en.wikipedia.org/wiki/Cheyne%E2%80%93Stokes\\_respiration](https://en.wikipedia.org/wiki/Cheyne%E2%80%93Stokes_respiration))